

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-025816

(43)Date of publication of application : 27.01.1995

(51)Int.Cl.

C07C 57/03  
A61K 31/20  
A61K 31/23  
C07C 51/50  
C08B 37/16

(21)Application number : 05-169343

(71)Applicant : MATSUDA YOSHIHISA

(22)Date of filing : 08.07.1993

(72)Inventor : MATSUDA YOSHIHISA  
OTSUKA MAKOTO  
TERAOKA REIKO

## (54) POLYENOIC ACID CLATHRATE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a polyenoic acid clathrate which can reduce smell, increase stability, solubility in water and absorption in living bodies by including polyenoic acids as a medicine for thrombosis or arteriosclerosis or as a starting substance for food products in a specific dextrin.

CONSTITUTION: At least one selected from the group consisting of polyenoic acids of 18 to 22 carbon atoms, their alkali metal salts and their lower alkyl esters is included in methylated ( $\alpha$ -,  $\beta$ -or  $\gamma$ -)cyclodextrin to give the objective clathrate of a polyenoic acid, for example, 2,6-di-O-methyl- $\alpha$ -dextrin clathrate of methyl eicosapentaenoate. The clathrate is obtained by bringing 1 mole of a polyenoic acid into contact with 6 to 8-fold molar amount of methylated ( $\alpha$ -,  $\beta$ -or  $\gamma$ -) cyclodextrin, stirring them in the presence of water in an inert gas atmosphere and separating the precipitate by filtration and drying it under reduced pressure. The clathrate can readily be used as an injection solution and can resist to oxidation of the polyenoic acid, when it is prepared into an ointment.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The clathrate compound of the polyenoic acids which come at least to carry out inclusion of a kind of compound chosen from the group which consists of the polyenoic acid, its alkali-metal salt, and its low-grade alkyl ester of carbon numbers 18-22 by methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin.

[Claim 2] The dissolution approach to the water of the polyenoic acid by carrying out inclusion of a kind of compound chosen from the group which consists of the polyenoic acid, its alkali-metal salt, and its low-grade alkyl ester of carbon numbers 18-22 by methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin at least.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention -- the polyene of carbon numbers 18-22 -- the polyene which comes to carry out inclusion of the acids (the following -- only -- a polyene -- for it to be called acids) by methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin -- the clathrate compound of acids, and a polyene -- the polyene by carrying out inclusion of the acids by methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin -- it is related with the dissolution approach to the water of acids.

[0002]

[Description of the Prior Art] Typically as a thing belonging to the polyenoic acids of carbon numbers 18-22, an arachidonic acid (eicosa tetraenoic acid, AA), eicosapentaenoic acid (EPA), and docosa-hexaenoic acid (DHA) are mentioned. Its attention is paid to the usefulness as a raw material of drugs aiming at polyenoic acids, the prevention to the thrombosis and arteriosclerosis which EPA is contained in the fish oil of blue-skinned fish, such as a sardine, Sabah, and a Pacific saury, and an arteriosclerosis prevention operation, platelet aggregation depressant action, the blood cholesterol level fall operation, the neutral fat fall operation, etc. are known above all, and increase rapidly in recent years, or a therapy, and food etc.

[0003] However, EPA is oily, and since it is very hard to deal with it since water solubility is low, and it has an odor still more peculiar to raw blue-skinned fish, such as a sardine, Sabah, and a Pacific saury, it is difficult to choke this down directly or to make drugs or food contain it. Moreover, EPA lacks in stability extremely for the double bond which exists in a molecule. That is, EPA absorbs the oxygen in air easily, and it produces various aldehydes and ketones which are the decomposition product while it produces a harmful peroxide. Moreover, a harmful ring compound and a polymerization object are produced also according to an operation of light, oxygen, and heat, and also it is easy to start the rearrangement of a double bond.

[0004] Therefore, it has these unpleasant smell and using unstable EPA as the clathrate compound to cyclodextrin (alpha-, beta-, gamma-cyclodextrin), without spoiling the useful bioactive, in order to make it stabilize, no-odor-izing and is proposed (JP,58-13541,A, JP,60-34156,A). The kneading method and the saturated water solution method are used for these inclusion approaches. Although the kneading method is easiest approach in order to only contact cyclodextrin and EPA to the bottom of existence of water and to obtain a clathrate compound, it is difficult to obtain the inclusion powder excellent in oxidation stability by this approach. On the other hand, the method of obtaining a clathrate compound with a saturated water solution method makes the crystal of a clathrate compound generate, cooling with a fixed speed slowly applying cyclodextrin and EPA after the heating stirring dissolution into water alcohol for 5 to 7 hours. However, this approach has the long time amount required for generation, and needs severe control to a cooling rate. Furthermore, in order to use 50 - 70% of alcoholic water solution in the case of heating stirring, on the occasion of manufacture, it also needs to be furnished on fire prevention and a production cost also becomes high. the amount of the water added at the time of inclusion since the conventional EPA cyclodextrin clathrate compound moreover obtained by the above-mentioned approach has the low solubility to water --

depending on how, it does not become emulsified liquid, but there is a problem that EPA which is oily matter floats in the water surface. Moreover, since the solubility to water is low, when considering as the drugs containing this, and food, the absorption coefficient in the inside of the body is also low in the ability not making sufficient amount include depending on the gestalt. The solubility is not enough although carrying out inclusion by branching cyclodextrin (small saccharides, such as a glucose, a maltose, and a maltotriose, being one molecule or dyad alpha-1, and the thing combined six times to alpha-, beta-, gamma-cyclodextrin, etc.) is proposed as a means which raises the solubility to the water of EPA (JP,4-178348,A).

[0005] Therefore, the technical problem of this invention is to offer [ offering the cyclodextrin clathrate compound of the polyenoic acids which make EPA the start to which not only reduction of an odor and the improvement in stability but also the solubility to water made it improve further, and absorptivity in the living body / by internal use / was made to increase, and ] the dissolution approach to the water of polyenoic acids.

[0006]

[Means for Solving the Problem] the result to which this invention persons advanced research wholeheartedly in view of the above-mentioned situation -- a polyene -- it came to complete a header and this invention for the ability of the above-mentioned technical problem to be solved by using acids as the clathrate compound of methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin.

[0007] The polyenoic acids as used in the field of this invention also include an arachidonic acid (eicosa tetraenoic acid, AA), eicosapentaenoic acid (EPA), docosa-hexaenoic acid (DHA), those salts (for example, sodium, potassium salt, etc.), or those low-grade alkyl ester (for example, the alkyl ester of C1-C4, i.e., methyl, ethyl, propyl, butyl ester).

[0008] The cyclodextrin which forms the clathrate compound of the above-mentioned polyenoic acids, and can attain the technical problem of this invention in this invention methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin -- specifically 2, 6-G O-methyl -(alpha, beta, gamma)- Cyclodextrin, 2, 3-G O-methyl -(alpha, beta, gamma)- Cyclodextrin, 3, 6-G O-methyl -(alpha, beta, gamma)- Cyclodextrin, 2 and 3, 6-tree O-methyl -(alpha, beta, gamma)- It is cyclodextrin etc.

[0009] The clathrate compound of the polyenoic acids of this invention receives one mol of polyenoic acids. The methylation (alpha-, beta-, gamma-) cyclodextrin of a mol is preferably contacted to the bottom of existence of water six to 8 times. usually, an one to 10 time mol -- constant temperature (30 degrees C) -- shaking is carried out in a shaking tank and under an inert gas air current for 24 to 48 hours, and the depositing clathrate compound is separated and it is obtained by making it dry under reduced pressure.

[0010] the polyene of this invention which were obtained by carrying out like the above -- compared with the clathrate compound which used conventional alpha-cyclodextrin etc., the solubility to water boils the clathrate compound of acids markedly, and improves.

[0011] furthermore, the polyene of this invention -- the polyene in the clathrate compound of acids -- the polyene which washed this clathrate compound by the hexane and has adhered to the crystal front face of a clathrate compound in order to investigate the content of acids -- after removing acids, it dissolves in water-soluble organic solvent-water mixed liquor, and HPLC analysis is performed. Although what melts into water and freedom is good as for the organic solvent which dissolves a clathrate compound and a methanol, ethanol, an acetone, and a tetrahydrofuran are mentioned preferably, the methanol-drainage system of 1:1 is used especially suitably.

[0012] the polyene obtained like the above -- the polyene contained in the clathrate compound of acids -- the amount of acids is 4 - 9 % of the weight more preferably one to 10% of the weight one to 15% of the weight.

[0013] Although the clathrate compound of the polyenoic acids obtained by this invention can also be used as opening as it is, if desiccation disintegration is carried out by well-known technique and it fabricates and requires for powder, a granule, a capsule, a tablet, etc., further, it strengthens and pharmaceutical-preparation-izes a mineral, a vitamin, etc., and can prescribe them for the patient in taking orally. Moreover, the compound concerned can also be parenterally prescribed for the patient as injections and an ointment. Moreover, various food (drinks,

confectionary, a meat product, dairy products, etc.) including health food can also be made to contain the clathrate compound of the polyenoic acids obtained by this invention. The drugs and food containing the clathrate compound of the polyenoic acids of this invention and the clathrate compound concerned are useful for prevention therapies, such as a thrombus and arteriosclerosis.

[0014]

[Effect of the Invention] Compared with the conventional clathrate compound, the solubility of the clathrate compound of the polyenoic acids obtained by this invention to water improves extremely. Therefore, this invention compound can be used as drugs (polyene acids a content tablet, powder, a granule, a capsule, etc.) and an additive to food, and since the solubility to water is excellent, its absorptivity in the living body [ in the case of being based on internal use ] improves. Moreover, although the approach of lipid microsphere etc. was raised by the former when considering as injections in order not to dissolve polyenoic acids in water, this invention compound makes it possible to replace with this and to provide as injections simpler. since [ moreover, ] there is little contact in the open air when it considers as an ointment -- a polyene -- oxidation of acids is controlled.

[0015]

[Example] Although an example is given in order to explain this invention to a detail more, this invention is not limited at all by these.

[0016] example 1 preparation EPA ethyl ester 30mg of the clathrate compound of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA ethyl ester) -- 10ml of 2 of 0.12 mol/l, and 6-G O-methyl-alpha-cyclodextrin water solutions -- adding -- constant temperature -- it shook in a shaking tank (30 degrees C) and under the argon air current for 24 hours. The depositing complex was separated, it dried under reduced pressure at the room temperature for 68 hours, and the clathrate compound of EPA ethyl ester was obtained. Add a methanol and 2ml (methanol: water =1:1) of water mixed liquor to 5mg of clathrate compounds, it was made to dissolve in them, and the EPA ethyl ester content in this clathrate compound was calculated by carrying out HPLC analysis of this liquid, and comparing with the analysis result of the EPA ethyl ester of a preparation. Consequently, the EPA ethyl ester content per clathrate compound solid was about 4%. The Fourier transform infrared spectrum ( drawing 2 R> 2 ) by powder X diffraction measurement ( drawing 1 ) and the diffused reflection method of this clathrate compound was measured.

[0017] example 1 of reference preparation EPA ethyl ester 30mg of the clathrate compound (conventional article) of eicosapentaenoic acid ethyl (EPA ethyl ester) -- alpha-cyclodextrin of 0.02 mol/l, beta-cyclodextrin, and 23ml of gamma-cyclodextrin water solutions -- respectively -- adding -- constant temperature -- it shook in a shaking tank (30 degrees C) and under the argon air current for 24 hours. The depositing complex was separated, it dried under reduced pressure at the room temperature for 68 hours, and the clathrate compound of EPA ethyl ester was obtained.

[0018] Example 1 of a trial (solubility test)

The clathrate compound prepared in the example 1 (EPA ethyl ester -2, 6-G O-methyl-alpha-cyclodextrin clathrate compound), And alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin which were prepared in the example 1 of reference, 20mg of each clathrate compound which used gamma-cyclodextrin as the clathration raw material -- 5ml of water -- adding -- constant temperature -- it shook under the argon air current in a shaking tank (30 degrees C) for 24 hours, supernatant liquor was filtered with the drainage system membrane filter, HPLC analysis of this filtrate was carried out, and EPA ethyl ester concentration was measured. A result is shown in Table 1.

[0019]

[Table 1]

EPAエチルエステル-シクロデキストリン包接化合物の水への溶解度  
(30°C)

包接化原料		溶解度 (mg/100ml)
実施例 1	ジメチル-シクロデキストリン	33.085
参考例 1	$\alpha$ -シクロデキストリン	0.243
	$\beta$ -シクロデキストリン	0.019
	$\gamma$ -シクロデキストリン	0.843

[0020] Example 2 The clathrate compound of EPA was obtained like the preparation example 1 of the clathrate compound of eicosapentaenoic acid (EPA). The solubility to the water was very good.

[0021] Example 3 The clathrate compound of EPA sodium salt was obtained by the preparation example 1 of the clathrate compound of eicosapentaenoic acid sodium salt, and Hitoshi. The solubility to the water was very good.

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DESCRIPTION OF DRAWINGS**

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The powder X diffraction Fig. of 2, 6-G O-methyl-alpha-cyclodextrin and EPA ethyl ester -2, and a 6-G O-methyl-alpha-cyclodextrin clathrate compound is shown.

[Drawing 2] The Fourier transform infrared absorption spectrum by the diffused reflection method of EPA ethyl ester, 2, 6-G O-methyl-alpha-cyclodextrin and EPA ethyl ester -2, and a 6-G O-methyl-alpha-cyclodextrin clathrate compound is shown.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-25816

(43) 公開日 平成7年(1995)1月27日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 57/03		9356-4H		
A 6 1 K 31/20	A B X	9454-4C		
	A C B	9454-4C		
C 0 7 C 51/50				
C 0 8 B 37/16		7433-4C		
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)				

(21) 出願番号 特願平5-169343

(22) 出願日 平成5年(1993)7月8日

(71) 出願人 593131183

松田 芳久

京都市北区紫野上柳町10番地

(72) 発明者 松田 芳久

京都市北区紫野上柳町10番地

(72) 発明者 大塚 誠

兵庫県芦屋市呉川町15-17 ハニーハイム  
呉川107

(72) 発明者 寺岡 麗子

大阪府寝屋川市萱島東2-22-5

(74) 代理人 弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 ポリエン酸類の包接化合物

(57) 【要約】

【構成】 ポリエン酸類をメチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンで包接してなるポリエン酸類の包接化合物、ならびにポリエン酸類をメチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンで包接することによるポリエン酸類の水への溶解方法。

【効果】 本発明によるポリエン酸類の包接化合物は、従来の包接化合物と比べて水への溶解度が極めて向上し、経口投与による場合の生体内での吸収性が向上する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 炭素数 18～22 のポリエン酸、そのアルカリ金属塩、およびその低級アルキルエステルからなる群から選ばれる少なくとも一種の化合物を、メチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンで包接してなるポリエン酸類の包接化合物。

【請求項 2】 炭素数 18～22 のポリエン酸、そのアルカリ金属塩、およびその低級アルキルエステルからなる群から選ばれる少なくとも一種の化合物を、メチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンで包接することによるポリエン酸の水への溶解方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、炭素数 18～22 のポリエン酸類（以下、単にポリエン酸類という）をメチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンで包接してなるポリエン酸類の包接化合物、ならびにポリエン酸類をメチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンで包接することによるポリエン酸類の水への溶解方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 炭素数 18～22 のポリエン酸類に属するものとしては、代表的には、アラキドン酸（エイコサテトラエン酸、AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）が挙げられる。ポリエン酸類、就中、EPA は、イワシ、サバ、サンマ等の青魚の魚油中に含まれ、動脈硬化予防作用、血小板凝集抑制作用、血中コレステロール低下作用、中性脂肪低下作用などが知られており、近年、急増する血栓症や動脈硬化に対する予防ないしは治療を目的とする医薬品、食品の原料等としてその有用性が着目されている。

【0003】 しかし、EPA は油状であり、水溶性が低いので非常に取扱いにくく、さらに、イワシ、サバ、サンマ等の生の青魚特有の臭気を有するので、これを直接飲下したり、医薬品または食品に含有させることは困難である。また、EPA は、分子中に存在する二重結合のために極めて安定性に欠ける。即ち、EPA は空気中の酸素を容易に吸収し、有害な過酸化物を生じるとともにその分解物である種々のアルデヒドやケトンを生じる。また、光、酸素、熱の作用によっても有害な環状化合物や重合物を生じるほか、二重結合の転位をおこしやすい。

【0004】 従って、これらの不快臭を有し、不安定な EPA を、その有用な生理活性を損なうことなく、無臭化、安定化させるために、シクロデキストリン ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -シクロデキストリン) への包接化合物にすることが提案されている（特開昭58-13541号公報、特開昭60-34156号公報）。これらの包接方法には、混練法及び飽和水溶液法が用いられている。混練法は水の存在下にシクロデキストリンと EPA を接触させるだけであり、

包接化合物を得るためには最も簡単の方法であるが、この方法では酸化安定性に優れた包接粉末を得ることは難しい。一方、飽和水溶液法により包接化合物を得る方法は、シクロデキストリンと EPA を含水アルコール中に加熱攪拌溶解後、5～7時間かけてゆっくりと一定の速さで冷却しながら包接化合物の結晶を生成させる。しかし、この方法は、生成のために要する時間が長く、冷却速度に対して厳しいコントロールが必要である。さらに、加熱攪拌の際、50～70%のアルコール水溶液を使用するため、製造に際して防火上の設備も必要で、生産コストも高くなる。その上、上記方法により得られた従来の EPA シクロデキストリン包接化合物は、水への溶解度が低いために包接時に添加する水の量如何によっては乳化液にならず、油性物質である EPA が水面に浮くという問題がある。また、水への溶解度が低いために、これを含有する医薬品、ならびに食品とする場合、その形態によっては十分な量を包含させることができなかったり、また体内での吸収率も低い。EPA の水への溶解性を向上させる手段として、分岐シクロデキストリン ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -シクロデキストリン等に、グルコース、マルトース、マルトリオース等の小糖類が1分子または2分子  $\alpha$ -1, 6 結合したもの) で包接することが提案されているが（特開平4-178348号公報）、その溶解性は充分でない。

【0005】 したがって、本発明の課題は、臭気の低減、安定性向上はもとより、水への溶解性をさらに改善させ、経口投与による生体内での吸収性を増加させた、EPA を初めとするポリエン酸類のシクロデキストリン包接化合物を提供すること、ならびにポリエン酸類の水への溶解方法を提供することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意研究を進めた結果、ポリエン酸類をメチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリンの包接化合物とすることにより、上記課題を解決しえることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】 本発明でいうポリエン酸類は、アラキドン酸（エイコサテトラエン酸、AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、またはそれらの塩（例えばナトリウム、カリウム塩等）、またはそれらの低級アルキルエステル（例えば C1～C4 のアルキルエステル、即ちメチル、エチル、プロピル、ブチルエステル）をも包含する。

【0008】 本発明において、上記ポリエン酸類の包接化合物を形成し、かつ本発明の課題を達成できるシクロデキストリンは、メチル化 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -) シクロデキストリン、具体的には、2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )-シクロデキストリン、2,3-ジ- $\alpha$ -メチル- ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )-シクロデキストリン、3,6-ジ- $\alpha$ -メチル- ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )-シクロデキストリン、2,

3,6-トリ- $\alpha$ -メチル- $(\alpha, \beta, \gamma)$ -シクロデキストリン等である。

【0009】本発明のポリエン酸類の包接化合物は、ポリエン酸類1モルに対し、通常1~10倍モル、好ましくは6~8倍モルのメチル化( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -)シクロデキストリンとを水の存在下に接触させ、恒温(30℃)振盪水槽中、不活性ガス気流下で24~48時間振盪させ、析出した包接化合物を濾取し、減圧下で乾燥させることによって得られる。

【0010】上記のごとくして得られた本発明のポリエン酸類の包接化合物は、従来の $\alpha$ -シクロデキストリン等を用いた包接化合物に比べて水への溶解度が格段に向上する。

【0011】更に、本発明のポリエン酸類の包接化合物中のポリエン酸類の含量を調べるためには、この包接化合物をヘキサンで洗浄して包接化合物の結晶表面に付着しているポリエン酸類を除去した後、水溶性有機溶剤-水混合液に溶解し、HPLC分析を行う。包接化合物を溶解する有機溶剤は水と自由に溶けあうものが良く、好ましくはメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフランが挙げられるが、特に、1:1のメタノール-水系が好適に使用される。

【0012】上記のごとく得られたポリエン酸類の包接化合物に含まれるポリエン酸類の量は1~15重量%、好ましくは1~10重量%、より好ましくは4~9重量%である。

【0013】本発明で得られたポリエン酸類の包接化合物は、そのまま口にすることもできるが、公知の手法により乾燥粉末化して散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などに成形し、要すれば、さらにミネラル、ビタミン等を強化して製剤化して経口的に投与できる。また当該化合物は注射剤、軟膏剤として非経口的に投与することもできる。また、本発明で得られたポリエン酸類の包接化合物を健康食品をはじめとする各種食品(飲料類、菓子類、畜肉製品、乳製品等)に含有させることもできる。本発明のポリエン酸類の包接化合物、ならびに当該包接化合物を含む医薬品ならびに食品は、血栓、動脈硬化などの予防治療に有用である。

【0014】

【発明の効果】本発明で得られたポリエン酸類の包接化合物は、従来の包接化合物と比べて水への溶解度が極めて向上する。したがって、本発明化合物は、医薬品(ポリエン酸類含有錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等)として、また食品への添加剤として使用でき、水への溶解性が優れていることから経口投与による場合の生体内での吸収性が向上する。また、ポリエン酸類は水へ溶解し

ないため、従来では注射剤とする場合、脂肪乳剤等の方法が提起されていたが、本発明化合物はこれに代えてより簡便に注射剤として提供することを可能にする。また、軟膏剤とした場合は、外気との接触が少ないためポリエン酸類の酸化が抑制される。

【0015】

【実施例】本発明をより詳細に説明するために、実施例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0016】実施例1 エイコサペンタエン酸エチル(EPAエチルエステル)の包接化合物の調製

EPAエチルエステル30mgに0.12 mol/lの2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン水溶液10mlを加え、恒温振盪水槽中(30℃)、アルゴン気流下で24時間振盪した。析出した複合体を濾取し、68時間室温で減圧下で乾燥し、EPAエチルエステルの包接化合物を得た。この包接化合物中のEPAエチルエステル含量は、包接化合物5mgにメタノール-水混合液(メタノール:水=1:1)2mlを加えて溶解させ、この液をHPLC分析し標品のEPAエチルエステルの分析結果と比較することによって求めた。その結果、包接化合物固形物当たりのEPAエチルエステル含量は約4%であった。この包接化合物の粉末X線回折測定(図1)と拡散反射法によるフーリエ変換赤外スペクトル(図2)を測定した。

【0017】参考例1 エイコサペンタエン酸エチル(EPAエチルエステル)の包接化合物(従来品)の調製

EPAエチルエステル30mgに0.02 mol/lの $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン水溶液23mlをそれぞれ加え、恒温振盪水槽中(30℃)、アルゴン気流下で24時間振盪した。析出した複合体を濾取し、68時間室温で減圧下で乾燥し、EPAエチルエステルの包接化合物を得た。

【0018】試験例1 (溶解度試験)

実施例1で調製した包接化合物(EPAエチルエステル-2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物)、ならびに参考例1で調製した $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリンを包接化原料とした各包接化合物20mgに水5mlを添加し、恒温振盪水槽中(30℃)アルゴン気流下で24時間振盪し、上澄液を水系メンブランフィルターで濾過し、この濾液をHPLC分析してEPAエチルエステル濃度を測定した。結果を表1に示す。

【0019】

【表1】

EPAエチルエステル-シクロデキストリン包接化合物の水への溶解度  
(30°C)

包接化原料	溶解度 (mg/100ml)
実施例1 ジメチル-シクロデキストリン	33.085
参考例1 $\alpha$ -シクロデキストリン	0.243
$\beta$ -シクロデキストリン	0.019
$\gamma$ -シクロデキストリン	0.843

【0020】実施例2 エイコサペンタエン酸 (EPA) の包接化合物の調製

実施例1と同様にしてEPAの包接化合物を得た。その水への溶解性は極めて良好であった。

【0021】実施例3 エイコサペンタエン酸ナトリウム塩の包接化合物の調製

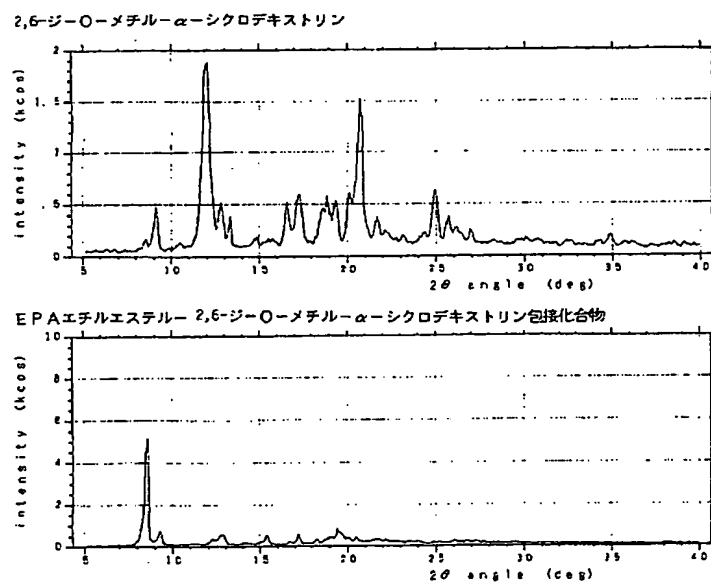
実施例1と同様にてEPAナトリウム塩の包接化合物を得た。その水への溶解性は極めて良好であった。

【図面の簡単な説明】

【図1】2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、ならびにEPAエチルエステル-2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物の粉末X線回折図を示す。

【図2】EPAエチルエステル、2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン、ならびにEPAエチルエステル-2,6-ジ- $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -シクロデキストリン包接化合物の拡散反射法によるフーリエ変換赤外吸収スペクトルを示す。

【図1】



【図 2】

